



## Сравнительная оценка эффективности биофизических методов стимуляции остеогенеза: обзор литературы

В.Ю. Емельянов<sup>1,2</sup>, Е.В. Преображенская<sup>1</sup>, Н.С. Николаев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Стимуляция остеогенеза (СО) биофизическими методами широко применяется для ускорения заживления или стимуляции сращения переломов при несращениях, начиная с середины XIX в. СО может проводиться прямым методом с помощью электростимуляции постоянным током или непрямым — при помощи низкоинтенсивного импульсного ультразвука, стимуляции емкостной электрической связью и стимуляции импульсным электромагнитным полем. СО имитирует естественные физиологические процессы: в случае с электрической стимуляцией изменяет электромагнитный потенциал поврежденных тканей клеток схожим с процессами нормального заживления образом или в случае с низкоинтенсивным импульсным ультразвуком производит слабые механические воздействия на область перелома. СО увеличивает экспрессию факторов и сигнальных путей, ответственных за регенерацию тканей и минерализацию кости и в конечном итоге ускоряет сращение кости. **Целью** данного обзора являлось представление наиболее современных данных лабораторных и клинических исследований эффективности СО. **Материал и методы.** Проведен обзор результатов лабораторных исследований и конечных результатов метаанализов статей для каждого из четырех методов СО, опубликованных с 1959 по 2020 г. в базах данных PubMed, EMBASE и eLIBRARY. **Результаты и заключение.** Использование СО эффективно стимулирует заживление переломов при правильном расположении датчиков, соблюдении интенсивности и времени воздействия, а также сроков применения при определенных видах переломов. При несращениях или замедлении сращения переломов, спондилодезе, артродезе следует отдавать предпочтение неинвазивным методам СО. Инвазивная стимуляция постоянным током может быть полезна при несращении длинных костей, спондилодезе с риском развития псевдоартроза.

**Ключевые слова:** стимуляция остеогенеза, низкоинтенсивный импульсный ультразвук, электрическая стимуляция.

**Источник финансирования:** работа выполнена без спонсорской поддержки.

Емельянов В.Ю., Преображенская Е.В., Николаев Н.С. Сравнительная оценка эффективности биофизических методов стимуляции остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(1):86-96. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-86-96>.

**Cite as:** Emelianov V.Yu., Preobrazhenskaia E.V., Nikolaev N.S. [Evaluating the Effectiveness of Biophysical Methods of Osteogenesis Stimulation: Review]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(1):86-96. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-86-96>.

✉ Емельянов Владимир Юрьевич / Vladimir Yu. Emelianov; e-mail: vemelianov@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 31.10.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 30.12.2020.

© Емельянов В.Ю., Преображенская Е.В., Николаев Н.С., 2021

## Evaluating the Effectiveness of Biophysical Methods of Osteogenesis Stimulation: Review

Vladimir Yu. Emelianov<sup>1,2</sup>, Elena V. Preobrazhenskaia<sup>1</sup>, Nikolai S. Nikolaev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russia

<sup>2</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

### Abstract

**Background.** Stimulation of osteogenesis (SO) by biophysical methods has been widely used in practice to accelerate healing or stimulate the healing of fractures with non-unions, since the middle of the XIX century. SO can be carried out by direct current electrostimulation, or indirectly by low-intensity pulsed ultrasound, capacitive electrical coupling stimulation, and pulsed electromagnetic field stimulation. SO simulates natural physiological processes: in the case of electrical stimulation, it changes the electromagnetic potential of damaged cell tissues in a manner similar to normal healing processes, or in the case of low-intensity pulsed ultrasound, it produces weak mechanical effects on the fracture area. SO increases the expression of factors and signaling pathways responsible for tissue regeneration and bone mineralization and ultimately accelerates bone union. **The purpose** of this review was to present the most up-to-date data from laboratory and clinical studies of the effectiveness of SO. **Material and Methods.** The results of laboratory studies and the final results of meta-analyses for each of the four SO methods published from 1959 to 2020 in the PubMed, EMBASE, and eLibrary databases are reviewed. **Conclusion.** The use of SO effectively stimulates the healing of fractures with the correct location of the sensors, compliance with the intensity and time of exposure, as well as the timing of use for certain types of fractures. In case of non-union or delayed union of fractures, spondylodesis, arthrodesis, preference should be given to non-invasive methods of SO. Invasive direct current stimulation can be useful for non-union of long bones, spondylodesis with the risk of developing pseudoarthrosis.

**Keywords:** stimulation of osteogenesis, low-intensity pulsed ultrasound, electrical stimulation.

**Funding:** no funding or sponsorship was received for this study.

### Введение

Осложнения после ортопедических операций или переломов в виде несращения или задержки сращения переломов встречаются в 5–10% [1]. Под несращением перелома понимают отсутствие консолидации перелома трубчатых костей на протяжении 3 мес., подтвержденное рентгенологическим методом с интервалом 90 дней, или отсутствие консолидации позвоночника в течение 9 мес. Замедленное сращение и стойкое несращение переломов костей существенно снижают качество жизни пациента, увеличивают время лечения, приводят к повторному хирургическому вмешательству, нанося большой экономический ущерб [2].

**Целью** данного обзора является представление наиболее новых данных лабораторных исследований, проведение сравнительной оценки эффективности методов стимуляции остеогенеза (СО) при различных типах переломов на основе многочисленных имеющихся в литературе метаанализов клинических исследований, представление на основе этих данных актуальных рекомендаций СО.

### Материал и методы

Первоначально оценивалась эффективность методов СО на основе лабораторных исследований, затем — клинических. Анализ клинической эффективности применения различных методов СО производился с помощью обзора метаанализов статей для каждого из четырех методов СО, опубликованных с 1959 по 2020 г. в базах данных PubMed, EMBASE и eLIBRARY, по ключевым словам: стимуляция остеогенеза/osteogenesis stimulation, низкоинтенсивный импульсный ультразвук/low-intensity pulsed ultrasound, электрическая стимуляция/electrical stimulation, электро-стимуляция постоянным током/direct current stimulation, электрическая стимуляция емкостной связью/capacitive coupling electrical stimulation, электрическая стимуляция импульсными электромагнитными полями/pulsed electromagnetic field stimulation.

Статьи включались в обзор по следующим критериям:

– метаанализ с учетом экспертного мнения об использовании СО;

– применение электростимуляции или низкоинтенсивного импульсного ультразвука (НИУ) для СО при различных переломах костей, несращении, замедлении сращения различных переломов, а также артродезе различных суставов или спондилодезе позвоночника;

– использование СО на людях.

В обзор не включались исследования и обзоры режимов электростимуляции, отличных от электрической стимуляции емкостной связью, импульсными электромагнитными полями и постоянным током, а также случаи, когда стимуляция ультразвуком отличалась от методики НИУ.

## Результаты

### Лабораторные данные об эффективности применения СО

Существуют четыре вида стимуляции остеогенеза, включающие один вид ультразвуковой стимуляции и три вида стимуляции электрическим током:

1) низкоинтенсивный импульсный ультразвук (НИУ);

2) электростимуляция постоянным током (ЭПТ);

3) электрическая стимуляция емкостной связью (ЭСЕС);

4) стимуляция импульсными электромагнитными полями (ИЭП).

Электрическая стимуляция может осуществляться инвазивным, неинвазивным и полуинвазивным методами.

НИУ — один из основных методов СО, в ходе которого пациент прикладывает на кожу к месту перелома на время от получаса до нескольких часов ультразвуковое устройство, генерирующее ультразвуковые импульсы с частотой 1,5–3,0 МГц и интенсивностью 30 мВт/см<sup>2</sup> [3]. Стимуляцию НИУ выполняют неинвазивным методом. Применяется НИУ с 1948 г., первоначально метод использовался для терапии остеомиелита [4]. Устройство необходимо прикладывать плотно к коже минимум на 30 мин. каждый день в течение 2–6 мес. НИУ — популярный метод в комплексном лечении различных видов переломов, включая свежие, с высоким риском несращения или замедленным сращением, остеотомии, спондилодез, артродез голеностопного и других суставов [2].

В основе применения НИУ лежит частичная имитация механических стимулов, усиливающих остеогенез [5, 6, 7]. Механотрансдукция усиливает сращение костных отломков несколькими путями, которые могут быть смоделированы *in vitro* и *in vivo*. Действие НИУ увеличивает активность циклооксигеназы-2, трехкратно повышая продукцию простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) в месте перелома [8]. PGE<sub>2</sub>, в свою очередь, способен активировать

регуляторный каскад сигнальных путей через фосфорилирование регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), киназы фокальных контактов (FAK) и протеинкиназы B (Akt) [9]. Увеличивается экспрессия РНК ядерного связывающего фактора-α1/ субъединицы альфа ядерного связывающего фактора 2 (Cbfa1/Runx2) и остеокальцина. В хондроцитах активируется индуцируемый гипоксией фактор 1-α (HIF-1α), синтез коллагена и муцинов, при этом уменьшается активность матриксных металлопротеиназы-3 (MMP-1) и интерлейкина-1 (IL-1), а также ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Поэтому применение НИУ может быть также полезно при заживлении хрящевой ткани [10, 11]. Ультразвук через активацию FAK-ERK1/2 и Ras/Rho-ассоциированной протеинкиназы A усиливает миграцию мезенхимальных стволовых клеток [12]. Повышается экспрессия ряда факторов, ответственных за регенерацию кости, в частности, морфогенетических белков кости 2, 4, 6, 8 (BMP-2, BMP-4, BMP-6) и фактора транскрипции Sp7 (OSX), а также фосфорилирование Smad 1/5/9. НИУ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток периоста [13, 14, 15] и трансформирующего фактора роста β (TGF-β), которые стимулируют локальную активность остеобластов [16]. Также повышается экспрессия генов RUNX2, остеопонтин человека (OPN), OSX, остеокальцина (OCN), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и связанных с остеогенезом генов, с одновременным подавлением провоспалительных генов IL-6 и IL-8, ингибированием ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) сигнального пути и, следовательно, воспаления [17, 18]. Активируются мезенхимальные стволовые клетки, в них увеличивается экспрессия остеогенных маркеров и коллаген-1 (COL1), COL10, щелочной фосфатазы (ALP), рецептора СХС-хемокиновых рецепторов (CXCR4) для фактора стромальных клеток 1 альфа (SDF-1), что увеличивает минерализацию кости [19, 20]. НИУ вызывал локальный цитокиновый шторм, длящийся в течение 3 дней, с повышением уровней сигнальных молекул IL-1β, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, интерферона-γ (IFNγ), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактора стромальных клеток 1 (SDF-1α) гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), хемокина, экспрессируемого и секретлируемого Т-клетками при активации (RANTES) факторов роста фибробластов, макрофагального белка воспаления-1α (MIP-1α), увеличением количества и молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) на эндотелии [19, 21].

Электрическая стимуляция — метод, который может применяться инвазивным (закрытым),

полуинвазивным (полузакрытым) и неинвазивным способами.

ЭПТ производится инвазивным (закрытым, непосредственным) способом. При этом катод устанавливается непосредственно в место перелома или остеотомии. Анод располагается на коже пациента непосредственно над переломом. Для ЭПТ применяется ток от 5 до 100 мА от внешней или подкожной батареи в течение 3–6 мес. [22]. Возможна также полуинвазивная ЭПТ. При этом методе подкожно могут устанавливаться до 4 электродов-катодов. Место установки электродов выбирается так, чтобы обеспечивать максимальную стимуляцию током места перелома.

ЭПТ вызывает повышение активности остеобластов и снижение активности остеокластов [23]. Увеличивается продукция BMP-2,6,7 [24]. При этом уменьшаются локальный pH и продукция реактивных форм кислорода [25]. Увеличивается экспрессия РНК остеопонтина (остеопонтина, SSP1) и минерализация кости [26]. Применительно к позвоночнику скорость такого сращения будет пропорциональна возрастанию силы тока [27]. Другие данные показывают, что, несмотря на увеличение на первой неделе воздействия экспрессии остеогенных маркеров — таких, как остеокальцин, связанного с Runx2 фактора транскрипции 2 (RunX2), костного сиалопротеина (BSP) и кислый фосфопротеин 1 (DMP1) — в последующем происходит уменьшение отложения коллагена, кальция, а также дифференцировки стволовых клеток, что может свидетельствовать о важности соблюдения времени воздействия и места применения ЭС [28].

*Непрямая ЭСЕС или ИЭП* осуществляется с помощью кожных электродов, помещенных на кожу рядом с местом перелома или с обеих сторон. Ток к этим электродам поступает через емкостный конденсатор, который сохраняет и выдает заряды переменного тока в диапазоне от 1 до 10 В при частоте от 20 до 200 кГц через кожу, что достаточно для создания электрического поля в диапазоне от 1 до 100 мВ/см<sup>2</sup> [29, 30]. Чаще используется частота 50 кГц и напряженность поля 0,6–1,8 мТ.

*Непрямая электрическая стимуляция ИЭП* производится переменным магнитным полем, при этом не требуется непосредственного контакта с кожей пациента, электроды могут помещаться поверх одежды на период 3–10 ч. ежедневно. Ток вырабатывается одинарной или двойной спиральной катушкой с внешним генератором магнитного поля. В результате в кости образуется индуцированное вторичное электрическое поле, которое будет зависеть от генерируемых аппаратом магнитных полей. Конфигурация приложенных магнитных полей варьируется по амплитуде, частоте (от 1 до 100 импульсов в секунду) и форме волны.

Стандартный датчик с напряжением 1–100 мВ/см<sup>2</sup> генерирует магнитные поля с интенсивностью 0,01–2,00 мТ [31]. ЭСЕС может вызвать раздражение в месте приложения электродов, не исключается влияние на водители ритма сердца.

ИЭП более физиологична, так как применение данного метода основано на естественном процессе заживления кости [29]. Показано, что во время перелома или деформации кость генерирует низкоинтенсивное электрическое поле, которое стимулирует заживление [32].

ИЭП стимулирует активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиондисульфидредуктазы, усиливая антиоксидантную защиту, в том числе изменяя активность метаболических путей митохондрий ERK1/2 и p38 [33, 34, 35]. ИЭП воздействует на остеогенез, увеличивая экспрессию BMP 2 [36], при этом активируется Wnt/ $\beta$ -катенин, PI3K/AKT и Smad1/5/8, MAPK регуляторный путь, а также экспрессия фактора роста фибробластов-1 $\beta$  (TGF $\beta$ 1), стимулируется дифференцировка и созревание остеобластов [37, 38, 39, 40]. Усиливается миграция мезенхимальных стволовых клеток путем активации FAK/Rho GTPases сигнального пути [41]. Увеличивается экспрессия BMP-2,6, усиливается синтез внеклеточного матрикса кости [42, 43]. Изменение экспрессии регуляторных молекул в целом ведет к изменению функционирования фибробластов вокруг электродов [44]. Кроме того, электрическое поле активирует потенциал-зависимые кальциевые каналы (VGCCs) [45, 46], увеличение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> вызывает Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимое увеличение продукции оксида азота и, соответственно, увеличение активности регуляторных путей, связанных с протеинкиназой G [47].

#### *Клинические данные об эффективности применения СО*

*НИУ.* Анализ клинической эффективности НИУ при несращении переломов или задержке сращения, спондилезде в различные по времени применения периоды показал в целом положительный эффект в виде улучшения качества жизни с уровнем доказательности умеренной или высокой степени [2, 48, 49, 50]. При несращении ладьевидной кости было показано, что НИУ может служить альтернативой операции [51]. Более детально проведенные крупные метаанализы эффективности НИУ показали низкую эффективность или слабую доказательность для функционального восстановления при свежих переломах [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59]. Часть исследований оценивают положительное влияние НИУ на функциональное заживление свежих переломов только при консервативном лечении переломов трубчатых костей

верхних конечностей и шейки бедренной кости (кроме переломов большеберцовой кости, фиксированных интрамедуллярным синтезом) с уровнем доказательности II [60, 61].

Данные рентгенограмм, связанные с влиянием НИУ на заживление, противоречивы: многие исследования, оценивавшие эффективность применения при свежих переломах, не показали различий в исходе, тогда как при несращениях или замедлениях возможна польза [52, 53, 62, 63]. В некоторых исследованиях применение НИУ во время консолидации улучшало качество жизни. НИУ полезен при дистракционном остеогенезе с уровнем доказательности II [2, 64].

Согласно критическому обзору, проведенному совместно шестью экспертами в этой области и шестью методистами (четверо из которых являются ведущими клиническими специалистами), НИУ достоверно оказывал положительный эффект на ускорение возвращения к работе, способствовал уменьшению боли или уменьшению необходимости последующей операции, улучшению рентгенологической картины только в маленьких группах, с возможно большим уровнем предвзятости к результатам исследования [52]. СО НИУ не оказывает существенного влияния на улучшение рентгенологической картины или восстановление функций при интрамедуллярном остеосинтезе переломов большеберцовой кости — представлен недостаточный уровень доказательности [2].

*Электрическая стимуляция.* ЭПТ полезно при несращениях (уровень доказательности III) или замедленных сращениях переломов через 3 мес. (уровень доказательности III); спондилодезе (уровень II); некрозе головки бедренной кости (уровень II); артродезе лодыжки (уровень доказательности II); остеотомиях — уровень II [2, 22, 55, 65, 66]. Это доказательность среднего уровня, подтверждающая эффективность послеоперационной ЭПТ, однако при использовании ЭПТ значительно успешнее происходит артродез [67]. Только в небольшом количестве исследований не найдено положительного воздействия на функциональные исходы или показана низкая эффективность ЭПТ [68, 69, 70].

*ЭСЕС* полезна при замедлении сращения или несращениях различной локализации и сроков (уровень доказательности II), при спондилодезе — уровень I [2, 22, 67, 68]. Единичные исследования показали низкую эффективность ЭСЕС при спондилодезе [70, 71] и только один случай отсутствия эффекта при спондилодезе [66]. СО ЭСЕС может быть менее эффективно, чем ИЭП [22].

*ИЭП* используются при замедлении сращения или несращениях длинных костей (уровень доказательности II), спондилодезе (уровень I), артродезе голеностопного сустава (уровень II).

Процедура ИЭП улучшает заживление при остеотомии и свежих переломах [2, 22, 30, 61, 66, 67, 72], уменьшает боль и улучшает рентгенологическую картину при заживлении [69]. Только единичные данные СО ИЭП были статистически не достоверны при несращении и замедлении сращения переломов [70, 71].

### Обсуждение

Проведенный метаанализ клинических исследований электростимуляции ультразвуком показал различный уровень доказательности эффективности применения НИУ — от I до IV уровня. Большинство клинических исследований показывают IV уровень доказательности. Показанием для применения НИУ является несращение перелома длинных костей, подтвержденное рентгенологическими данными. Этот метод может быть применен до хирургического вмешательства. Проведенный анализ показывает, что НИУ способен ускорять, но не инициировать заживление перелома, поэтому не может применяться для лечения свежих переломов [23]. Экономический эффект использования НИУ при несращениях или задержке сращения переломов большеберцовой кости может достигать 40% [73].

Хотя ключевым фактором в лечении переломов является восстановление функций, в некоторых исследованиях НИУ не обеспечивал уменьшения времени восстановления функции поврежденной кости. Низкая эффективность НИУ может быть связана с неправильным использованием метода [52]. Потому были разработаны рекомендации для наиболее эффективного использования метода. Данные рекомендации включают:

- отказ от использования НИУ при свежих переломах у детей;
- отказ от применения портативных аппаратов НИУ;
- рекомендацию по использованию геля;
- значимость правильной установки датчика;
- рекомендуемое применение в сроки от 14 до 140 дней от момента перелома или операции по 20 мин. каждый день [74].

При правильном применении НИУ положительный эффект наблюдается в 70–93% случаев [75]. Если присутствуют атрофические несращения, нестабильные переломы или переломы с большим промежутком разрыва между отломками (более 8 мм), НИУ следует применять только как дополнение к хирургическому лечению [76]. Однако эффективность приведенных рекомендаций должны показать дальнейшие клинические исследования.

В целом показаниями к применению неинвазивных методов стимуляции электрическим полем ЭСЕС и ИЭП являются:

1) несращение переломов длинных костей, определенное рентгенологическими данными, включающими 2 серии рентгеновских снимков с разных позиций с интервалом 90 дней, подтверждающими, что заживление перелома прекратилось до начала СО;

2) неудачный артродез, если с момента последней операции прошло не менее 9 мес.;

3) врожденный псевдоартроз;

4) дополнение к спондилодезу для пациентов с высоким риском развития псевдоартроза;

5) неудачное сращение позвоночника, когда с момента последней операции прошло не менее 9 мес.;

6) спондилоартроз 3 и более позвонков;

7) неудачный спондилодез в месте операции.

Не рекомендуется использовать ЭСЕС и ИЭП при переломах черепа; переломах позвонков; переломах, связанных с опухолью; при наличии дефекта кости более 1 см. Нецелесообразно применять ЭСЕС и ИЭП совместно с другими методами СО.

Поскольку ИЭП активирует стволовые клетки и синтез внеклеточного матрикса, исследуется возможность применения этого метода при остеопорозе [77]. Благодаря дополнительному противовоспалительному эффекту метод довольно длительное время широко применяется при ревматоидном артрите [78]. Электрическая стимуляция в некоторых случаях может быть альтернативой костной пластике, например, при несращениях на фоне сахарного диабета [79].

Сложность выбора времени применения СО связана также с отсутствием точных критериев для терминов «несращение» и «замедленное сращение» костей, поскольку время заживления различных костей может варьироваться от 3 до 6 мес. Так, FDA определяет несращение перелома как установленное через 9 мес. после перелома или операции отсутствие сращения без видимого рентгенологического улучшения в течение 3 мес. подряд [80, 81]. На успешное применение СО и сращение костных отломков влияет множество факторов — таких, как возраст, пол, курение, хирургическая техника, вид трансплантатов или тип имплантатов [70].

Небольшая неоднородность результатов метаанализов — отсутствие клинического эффекта в некоторых случаях — может быть связана с дополнительными, пока не ясными, не учтенными факторами. Также для более точной оценки необходимо проводить динамическое измерение минеральной плотности кости на уровне перелома или оперативного вмешательства в единицах Хаунсфилда (НУ) путем выполнения серии рентгенографических исследований. Однако на практике сложно обязать пациента выполнять процедуру

после выздоровления и также сложно получить одобрение этического комитета на проведение данных исследований, поскольку пациент будет получать дополнительное вредное радиационное облучение. Имеет значение более точный анализ места заживления кости под влиянием электромагнитного поля при переломах и контактном остеосинтезе — его следует изучать на уровне интермедиарного сращения кортикальных пластинок, а при артродезе и спондилолистезе — в зоне контакта костных поверхностей.

Малоизученной остается эффективность непосредственной стимуляции титановых имплантатов постоянным током [82, 83]. Возникающая при этом поляризация титановых имплантатов усиливает пролиферацию и дифференцировку фибробластов, продукцию остеокальцина, остеопрогерина, VEGF [84]. Предполагается также использовать электрическую стимуляцию для стимуляции роста клеток и тканей в пробирке для оптимизации результатов лечения клетками и тканями [85]. Использование электропроводящей основы при регенерации тканей — новый уникальный вариант локализованной доставки электрической стимуляции к месту регенерации кости [86]. При этом применяется новое поколение полимерных материалов, в которых электрические свойства металлов и неорганических полупроводников совмещены со свойствами органических материалов, включающих простоту синтеза и гибкость обработки, — таких, как полипиррол, полианилин и производные политиофена [87, 88]. Уже имеется ограниченный опыт применения электрической стимуляции для лечения крупных костных дефектов с использованием тканевой инженерии у животных [89].

Для других существующих биофизических методов стимуляции остеогенеза, таких как высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук и экстракорпоральная ударно-волновая терапия, не доказана эффективность, поскольку эти методы еще недостаточно изучены [56]. Мало изучено также влияние слабых механических воздействий на область перелома [90]. В начальной стадии изучения — влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на заживление костей. Воздействие лазером активирует остеобласты и стволовые клетки, однако, несмотря на это, лечение лазером менее эффективно, чем НИУ, вследствие низкой проникающей способности лазера [91, 92].

### Заключение

Представленные в обзоре новые данные лабораторных исследований и сравнительная оценка эффективности методов стимуляции остеогенеза в клинике при различных типах переломов показали, что улучшение заживления тканей характерно для всех биофизических методов СО. При этом

эффективность ее применения имеет высокий уровень доказательности в случаях артродеза голеностопного сустава, спондилодеза. Полученные результаты позволили выделить наиболее свежие рекомендации по использованию СО.

Среди всех имеющихся методов СО, по данным проведенного анализа, различные методы НИУ схожи по эффективности с различными видами ЭС [55].

Метод прямой ЭС менее эффективен, чем ЭСЭС или ИЭП [22]. При спондилодезе эффективно применение непрерывной ЭСЭС 24-часовой стимуляцией током от 5 до 10 мкА с использованием от 2 до 4 катодов.

При применении ЭС выбор следует делать в пользу применения неинвазивных методов, поскольку они показали схожую или большую эффективность в исследованиях по сравнению с инвазивными методами и более просты в применении [22].

Важно правильно располагать датчики над переломом, чтобы магнитное поле, ультразвук или ток проходили через область перелома.

Не рекомендуется применять СО при некоторых видах переломов.

Анализ данных за последние годы показал небольшой объем исследований по теме СО в eLIBRARY, что говорит о необходимости проведения и публикации результатов большего количества как лабораторных, так и клинических исследований СО на русском языке.

### Литература [References]

1. Einhorn T.A. Enhancement of fracture healing. *Instr Course Lect.* 1996;45:401-416.
2. Haglin J.M., Jain S., Eltorai A.E.M., Daniels A.H. Bone Growth Stimulation: A Critical Analysis Review. *JBJS Rev.* 2017;5(8):e8. doi: 10.2106/JBJS.RVW.16.00117.
3. Wang S.J., Lewallen D.G., Bolander M.E., Chao E.Y., Ilstrup D.M., Greenleaf J.F. Low intensity ultrasound treatment increases strength in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res.* 1994;12(1):40-47. doi: 10.1002/jor.1100120106.
4. Strauss H. Die Ultraschalltherapie in der chirurgischen Praxis [Ultrasound therapy in surgical practice]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1948;73(33-34):382. (In German). doi: 10.1055/s-0028-1118157.
5. Stewart S., Darwood A., Masouros S., Higgins C., Ramasamy A. Mechanotransduction in osteogenesis. *Bone Joint Res.* 2020;9(1):1-14. doi: 10.1302/2046-3758.91.
6. Harrison A., Lin S., Pounder N., Mikuni-Takagaki Y. Mode & mechanism of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fracture repair. *Ultrasonics.* 2016;70:45-52. doi: 10.1016/j.ultras.2016.03.016.
7. Mortazavi S., Mortazavi S., Paknahad M. Mode & mechanism of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fracture repair. *Ultrasonics.* 2016;71:142. doi: 10.1016/j.ultras.2016.06.006.
8. Kokubu T., Matsui N., Fujioka H., Tsunoda M., Mizuno K. Low intensity pulsed ultrasound exposure increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256(2):284-287. doi: 10.1006/bbrc.1999.0318.
9. Tang C.H., Yang R.S., Huang T.H., Lu D.Y., Chuang W.J., Huang T.F. et al. Ultrasound stimulates cyclooxygenase-2 expression and increases bone formation through integrin, focal adhesion kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt pathway in osteoblasts. *Mol Pharmacol.* 2006;69(6):2047-2057. doi: 10.1124/mol.105.022160.
10. Yang T., Liang C., Chen L., Li J., Geng W. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Alleviates Hypoxia-Induced Chondrocyte Damage in Temporomandibular Disorders by Modulating the Hypoxia-Inducible Factor Pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:689.
11. Liang C., Yang T., Wu G., Li J., Geng W. The Optimal Regimen for the Treatment of Temporomandibular Joint Injury Using Low-Intensity Pulsed Ultrasound in Rats with Chronic Sleep Deprivation. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5468173. doi: 10.1155/2020/5468173.
12. Chen J., Jiang J., Wang W., Qin J., Chen J., Chen W. et al. Low intensity pulsed ultrasound promotes the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via activating FAK-ERK1/2 signalling pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):3603-3613. doi: 10.1080/21691401.2019.1657878.
13. Maung W.M., Nakata H., Miura M., Miyasaka M., Kim Y.K., Kasugai S. et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulates Osteogenic Differentiation of Periosteal Cells in Vitro. *Tissue Eng Part A.* 2021;27(1-2):63-73. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0331.
14. Zhang R., Wang Z., Zhu G., Wu G., Guo Q., Liu H. et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Modulates RhoA/ROCK Signaling of Rat Mandibular Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Rescue Their Damaged Cytoskeletal Organization and Cell Biological Function Induced by Radiation. *Stem Cells Int.* 2020;2020:8863577. doi: 10.1155/2020/8863577.
15. Suzuki A., Takayama T., Suzuki N., Kojima T., Ota N., Asano S. et al. Daily low-intensity pulsed ultrasound stimulates production of bone morphogenetic protein in ROS 17/2.8 cells. *J Oral Sci.* 2009;51(1):29-36. doi: 10.2334/josnusd.51.29.
16. Garg P., Mazur M.M., Buck A.C., Wandtke M.E., Liu J., Ebraheim N.A. Prospective Review of Mesenchymal Stem Cells Differentiation into Osteoblasts. *Orthop Surg.* 2017;9(1):13-19. doi: 10.1111/os.12304.
17. Liu S., Zhou M., Li J., Hu B., Jiang D., Huang H. et al. LIPUS inhibited the expression of inflammatory factors and promoted the osteogenic differentiation capacity of hPDLs by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *J Periodontol Res.* 2020;55(1):125-140. doi: 10.1111/jre.12696.
18. Ehrbar M., Djonov V.G., Schnell C., Tschanz S.A., Martiny-Baron G., Schenk U. et al. Cell-demanded liberation of VEGF121 from fibrin implants induces local and controlled blood vessel growth. *Circ Res.* 2004;94(8):1124-1132. doi: 10.1161/01.RES.0000126411.29641.08.
19. Liu D.D., Ullah M., Concepcion W., Dahl J.J., Thakor A.S. The role of ultrasound in enhancing mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(8):850-866. doi: 10.1002/sctm.19-0391.
20. Wei F.Y., Leung K.S., Li G., Qin J., Chow S.K., Huang S. et al. Low intensity pulsed ultrasound enhanced mesenchymal stem cell recruitment through stromal derived factor-1 signaling in fracture healing. *PLoS One.* 2014;9(9):e106722. doi: 10.1371/journal.pone.0106722.

21. Ziadloo A., Burks S.R., Gold E.M., Lewis B.K., Chaudhry A., Merino M.J. et al. Enhanced homing permeability and retention of bone marrow stromal cells by noninvasive pulsed focused ultrasound. *Stem Cells*. 2012;30(6):1216-1227. doi: 10.1002/stem.1099.
22. Griffin M., Bayat A. Electrical stimulation in bone healing: critical analysis by evaluating levels of evidence. *Eplasty*. 2011;11:e34.
23. Bodamyali T., Kanczler J.M., Simon B., Blake D.R., Stevens C.R. Effect of faradic products on direct current-stimulated calvarial organ culture calcium levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;264(3):657-661. doi: 10.1006/bbrc.1999.1355.
24. Fredericks D.C., Smucker J., Petersen E.B., Bobst J.A., Gan J.C., Simon B.J. et al. Effects of direct current electrical stimulation on gene expression of osteopromotive factors in a posterolateral spinal fusion model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(2):174-181. doi: 10.1097/01.brs.0000251363.77027.49.
25. Rubinacci A., Black J., Brighton C.T., Friedenber Z.B. Changes in bioelectric potentials on bone associated with direct current stimulation of osteogenesis. *J Orthop Res*. 1988;6(3):335-345. doi: 10.1002/jor.1100060305.
26. Srirussamee K., Mobini S., Cassidy N.J., Cartmell S.H. Direct electrical stimulation enhances osteogenesis by inducing Bmp2 and Spp1 expressions from macrophages and preosteoblasts. *Biotechnol Bioeng*. 2019;116(12):3421-3432. doi: 10.1002/bit.27142.
27. Toth J.M., Seim H.B. 3rd, Schwardt J.D., Humphrey W.B., Wallskog J.A., Turner A.S. Direct current electrical stimulation increases the fusion rate of spinal fusion cages. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(20):2580-2587. doi: 10.1097/00007632-200010150-00007.
28. Oliveira K.M.C., Leppik L., Keswani K., Rajeev S., Bhavsar M.B., Henrich D. et al. Electrical Stimulation Decreases Dental Pulp Stem Cell Osteo-/Odontogenic Differentiation. *Biores Open Access*. 2020;9(1):162-173. doi: 10.1089/biores.2020.0002.
29. Aaron R.K., Ciombor D.M., Simon B.J. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(419):21-29. doi: 10.1097/00003086-200402000-00005.
30. Ehnert S., Schroter S., Aspera-Werz R.H., Eisler W., Falldorf K., Ronniger M. et al. Translational Insights into Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields (ELF-PEMFs) for Bone Regeneration after Trauma and Orthopedic Surgery. *J Clin Med*. 2019;8(12):2028. doi: 10.3390/jcm8122028.
31. Galkowski V., Petrisor B., Drew B., Dick D. Bone stimulation for fracture healing: What's all the fuss? *Indian J Orthop*. 2009;43(2):117-120. doi: 10.4103/0019-5413.50844.
32. Fukada E. Piezoelectricity in polymers and biological materials. *Ultrasonics*. 1968;6(4):229-234. doi: 10.1016/0041-624x(68)90132-7.
33. Matés J.M., Pérez-Gómez C., Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*. 1999;32(8):595-603. doi: 10.1016/s0009-9120(99)00075-2.
34. Raggi F., Vallesi G., Ruffini S., Gizzi S., Ercolani E., Rossi R. ELF magnetic therapy and oxidative balance. *Electromagn Biol Med*. 2008;27(4):325-339. doi: 10.1080/15368370802493271.
35. Ehnert S., Fentz A.K., Schreiner A., Birk J., Wilbrand B., Ziegler P. et al. Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields cause antioxidative defense mechanisms in human osteoblasts via induction of •O<sub>2</sub><sup>-</sup> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Sci Rep*. 2017;7(1):14544. doi: 10.1038/s41598-017-14983-9.
36. Yang H.J., Kim R.Y., Hwang S.J. Pulsed Electromagnetic Fields Enhance Bone Morphogenetic Protein-2 Dependent-Bone Regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(19-20):2629-2637. doi: 10.1089/ten.TEA.2015.0032.
37. Xie Y.F., Shi W.G., Zhou J., Gao Y.H., Li S.F., Fang Q.Q. et al. Pulsed electromagnetic fields stimulate osteogenic differentiation and maturation of osteoblasts by upregulating the expression of BMPRII localized at the base of primary cilium. *Bone*. 2016;93:22-32. doi: 10.1016/j.bone.2016.09.008.
38. Zhou J., Gao Y.H., Zhu B.Y., Shao J.L., Ma H.P., Xian C.J. et al. Sinusoidal Electromagnetic Fields Increase Peak Bone Mass in Rats by Activating Wnt10b/β-Catenin in Primary Cilia of Osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2019;34(7):1336-1351. doi: 10.1002/jbmr.3704.
39. Ren Q., Zhou J., Wang M.G., Chen K.M. [Pulsed electromagnetic fields stimulating osteogenic differentiation and maturation involves primary cilia-PI3K/AKT pathway]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(2):245-251. (In Chinese). doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.02.008.
40. Aaron R.K., Wang S., Ciombor D.M. Upregulation of basal TGFβ levels by EMF coincident with chondrogenesis--implications for skeletal repair and tissue engineering. *J Orthop Res*. 2002;20(2):233-240. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00084-5.
41. Zhang Y., Yan J., Xu H., Yang Y., Li W., Wu H. et al. Extremely low frequency electromagnetic fields promote mesenchymal stem cell migration by increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> and activating the FAK/Rho GTPases signaling pathways in vitro. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):143. doi: 10.1186/s13287-018-0883-4.
42. Martini F., Pellati A., Mazzoni E., Salati S., Caruso G., Contartese D. et al. Bone Morphogenetic Protein-2 Signaling in the Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Induced by Pulsed Electromagnetic Fields. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2104. doi: 10.3390/ijms21062104.
43. Selvamurugan N., Kwok S., Vasilov A., Jefcoat S.C., Partridge N.C. Effects of BMP-2 and pulsed electromagnetic field (PEMF) on rat primary osteoblastic cell proliferation and gene expression. *J Orthop Res*. 2007;25(9):1213-1220. doi: 10.1002/jor.20409.
44. Sahm F., Ziebart J., Jonitz-Heincke A., Hansmann D., Dauben T., Bader R. Alternating Electric Fields Modify the Function of Human Osteoblasts Growing on and in the Surroundings of Titanium Electrodes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6944. doi: 10.3390/ijms21186944.
45. Kim I.S., Song J.K., Song Y.M., Cho T.H., Lee T.H., Lim S.S. et al. Novel effect of biphasic electric current on in vitro osteogenesis and cytokine production in human mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part A*. 2009;15(9):2411-2422. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0554.
46. Xu J., Wang W., Clark C.C., Brighton C.T. Signal transduction in electrically stimulated articular chondrocytes involves translocation of extracellular calcium through voltage-gated channels. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(3):397-405. doi: 10.1016/j.joca.2008.07.001.
47. Pilla A.A. Electromagnetic fields instantaneously modulate nitric oxide signaling in challenged biological systems. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426(3):330-333. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.078.



48. Busse J.W., Bhandari M., Kulkarni A.V., Tunks E. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. *CMAJ*. 2002;166(4):437-441.
49. Mundi R., Petis S., Kaloty R., Shetty V., Bhandari M. Low-intensity pulsed ultrasound: Fracture healing. *Indian J Orthop*. 2009;43(2):132-140. doi: 10.4103/0019-5413.50847.
50. Dijkman B.G., Sprague S., Bhandari M. Low-intensity pulsed ultrasound: Nonunions. *Indian J Orthop*. 2009;43(2):141-148. doi: 10.4103/0019-5413.50848.
51. Seger E.W., Jauregui J.J., Horton S.A., Davalos G., Kuehn E., Stracher M.A. Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Nonoperative Treatment of Scaphoid Nonunions: A Meta-Analysis. *Hand (N Y)*. 2018;13(3):275-280. doi: 10.1177/1558944717702470.
52. Schandelmaier S., Kaushal A., Lytvyn L., Heels-Ansdell D., Siemieniuk R.A., Agoritsas T. et al. Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2017;356:j656. doi: 10.1136/bmj.j656.
53. Rutten S., van den Bekerom M.P., Sierevelt I.N., Nolte P.A. Enhancement of Bone-Healing by Low-Intensity Pulsed Ultrasound: A Systematic Review. *JBJS Rev*. 2016;4(3):01874474-201603000-00006. doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00027.
54. Busse J.W., Kaur J., Mollon B., Bhandari M., Tornetta P. 3rd, Schunemann H.J. et al. Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b351. doi: 10.1136/bmj.b351.
55. Ebrahim S., Mollon B., Bance S., Busse J.W., Bhandari M. Low-intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Surg*. 2014;57(3):E105-118. doi: 10.1503/cjs.010113.
56. Griffin X.L., Smith N., Parsons N., Costa M.L. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD008579. doi: 10.1002/14651858.CD008579.pub2.
57. Griffin X.L., Parsons N., Costa M.L., Metcalfe D. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD008579. doi: 10.1002/14651858.CD008579.pub3.
58. Giles K. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *Orthop Nurs*. 2015;34(1):50. doi: 10.1097/NOR.0000000000000118.
59. Aleem I.S., Bhandari M. Cochrane in CORR(®): Ultrasound and Shockwave Therapy for Acute Fractures in Adults (Review). *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(7):1553-1559. doi: 10.1007/s11999-016-4816-1.
60. Hannemann P.F., Mommers E.H., Schots J.P., Brink P.R., Poeze M. The effects of low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic fields bone growth stimulation in acute fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134(8):1093-1106. doi: 10.1007/s00402-014-2014-8.
61. Walker N.A., Denegar C.R., Preische J. Low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fractures: a systematic review. *J Athl Train*. 2007;42(4):530-535.
62. Lou S., Lv H., Li Z., Tang P., Wang Y. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on distraction osteogenesis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):205. doi: 10.1186/s13018-018-0907-x.
63. Bashardoust Tajali S., Houghton P., MacDermid J.C., Grewal R. Effects of low-intensity pulsed ultrasound therapy on fracture healing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(4):349-367. doi: 10.1097/PHM.0b013e31822419ba.
64. Raza H., Saltaji H., Kaur H., Flores-Mir C., El-Bialy T. Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Distraction Osteogenesis Treatment Time: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Ultrasound Med*. 2016;35(2):349-358. doi: 10.7863/ultra.15.02043.
65. Akai M., Kawashima N., Kimura T., Hayashi K. Electrical stimulation as an adjunct to spinal fusion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics*. 2002;23(7):496-504. doi: 10.1002/bem.10041.
66. Cottrill E., Pennington Z., Ahmed A.K., Lubelski D., Goodwin M.L., Perdomo-Pantoja A. et al. The effect of electrical stimulation therapies on spinal fusion: a cross-disciplinary systematic review and meta-analysis of the preclinical and clinical data. *J Neurosurg Spine*. 2019;1-21. doi: 10.3171/2019.5.SPINE19465.
67. Akhter S., Qureshi A.R., Aleem I., El-Khechen H.A., Khan S., Sikder O. et al. Efficacy of Electrical Stimulation for Spinal Fusion: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):4568. doi: 10.1038/s41598-020-61266-x.
68. Tian N.F., Wu Y.S., Zhang X.L., Mao F.M., Xu H.Z., Chi Y.L. Efficacy of electrical stimulation for spinal fusion: a meta-analysis of fusion rate. *Spine J*. 2013;13(10):1238-1243. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.056.
69. Aleem I.S., Aleem I., Evaniew N., Busse J.W., Yaszemski M., Agarwal A. et al. Efficacy of Electrical Stimulators for Bone Healing: A Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016;6:31724. doi: 10.1038/srep31724.
70. Park P., Lau D., Brodt E.D., Dettori J.R. Electrical stimulation to enhance spinal fusion: a systematic review. *Evid Based Spine Care J*. 2014;5(2):87-94. doi: 10.1055/s-0034-1386752.
71. Griffin X.L., Costa M.L., Parsons N., Smith N. Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(4):CD008471. doi: 10.1002/14651858.CD008471.pub2.
72. Peng L., Fu C., Xiong F., Zhang Q., Liang Z., Chen L. et al. Effectiveness of Pulsed Electromagnetic Fields on Bone Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Bioelectromagnetics*. 2020;41(5):323-337. doi: 10.1002/bem.22271.
73. Heckman J.D., Sarasohn-Kahn J. The economics of treating tibia fractures. The cost of delayed unions. *Bull Hosp Jt Dis*. 1997;56(1):63-72.
74. Poolman R.W., Agoritsas T., Siemieniuk R.A., Harris I.A., Schipper I.B., Mollon B. et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017;356:j576. doi: 10.1136/bmj.j576.
75. Romano C.L., Romano D., Logoluso N. Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(4):529-536. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.029.
76. Watanabe Y., Arai Y., Takenaka N., Kobayashi M., Matsushita T. Three key factors affecting treatment results of low-intensity pulsed ultrasound for delayed unions and nonunions: instability, gap size, and atrophic nonunion. *J Orthop Sci*. 2013;18(5):803-810. doi: 10.1007/s00776-013-0415-0.

77. Wang T., Yang L., Jiang J., Liu Y., Fan Z., Zhong C. et al. Pulsed electromagnetic fields: promising treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(2):267-276. doi: 10.1007/s00198-018-04822-6.
78. Ross C.L., Ang D.C., Almeida-Porada G. Targeting Mesenchymal Stromal Cells/Pericytes (MSCs) With Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) Has the Potential to Treat Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2019; 10:266. doi: 10.3389/fimmu.2019.00266.
79. Berber R., Aziz S., Simkins J., Lin S.S., Mangwani J. Low Intensity Pulsed Ultrasound Therapy (LIPUS): A review of evidence and potential applications in diabetics. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(Suppl 4):S500-S505. doi: 10.1016/j.jcot.2020.03.009.
80. Thomas J.D., Kehoe J.L. Bone Nonunion. [Updated 2020 May 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554385/>.
81. Calori G.M., Mazza E.L., Mazzola S., Colombo A., Giardina F., Romano F. et al. Non-unions. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):186-188. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.186.
82. Cook S.D., Patron L.P., Christakis P.M., Bailey K.J., Banta C., Glazer P.A. Direct current stimulation of titanium interbody fusion devices in primates. *Spine J.* 2004;4(3):300-311. doi: 10.1016/j.spinee.2003.11.005.
83. Ehrensberger M.T., Clark C.M., Canty M.K., McDermott E.P. Electrochemical methods to enhance osseointegrated prostheses. *Biomed Eng Lett.* 2020;10(1):17-41. doi: 10.1007/s13534-019-00134-8.
84. Gittens R.A., Olivares-Navarrete R., Rettew R., Butera R.J., Alamgir F.M., Boyan B.D. et al. Electrical polarization of titanium surfaces for the enhancement of osteoblast differentiation. *Bioelectromagnetics.* 2013;34(8):599-612. doi: 10.1002/bem.21810.
85. Leppik L., Oliveira K.M.C., Bhavsar M.B., Barker J.H. Electrical stimulation in bone tissue engineering treatments. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(2):231-244. doi: 10.1007/s00068-020-01324-1.
86. Овчинников Е.Н., Стогов М.В. Стимуляция остеогенеза постоянным электрическим током (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(3):185-191. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-185-191.
- Ovchinnikov E.N., Stogov M.V. [Stimulation of Osteogenesis by Direct Electric Current (Review)]. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2019;25(3):185-191. (In Russian).doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-185-191.
87. Ferrigno B., Bordett R., Duraisamy N., Moskow J., Arul M.R., Rudraiah S. et al. Bioactive polymeric materials and electrical stimulation strategies for musculoskeletal tissue repair and regeneration. *Bioact Mater.* 2020;5(3):468-485. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.03.010.
88. Rekena A., Didrihsone E., Vegere K. The role of magnetic field in the biopharmaceutical production: Current perspectives. *Biotechnol Rep (Amst).* 2019;22:e00334. doi: 10.1016/j.btre.2019.e00334.
89. Leppik L., Zhihua H., Mobini S., Thottakkattumana Parameswaran V., Eischen-Loges M., Slavici A. et al. Combining electrical stimulation and tissue engineering to treat large bone defects in a rat model. *Sci Rep.* 2018;8(1):6307. doi: 10.1038/s41598-018-24892-0.
90. Кононович Н.А. Репаративная регенерация экспериментальных переломов в условиях механической стимуляции остеогенеза (экспериментальное исследование) *Гений ортопедии.* 2006;(3):110-115. Kononovich N.A. [Reparative regeneration of experimental fractures under osteogenesis mechanical stimulation (An experimental study)]. *Genij Ortopedii.* 2006;3:110-115. (In Russian).
91. Bayat M., Viridi A., Jalalifirouzkouhi R., Rezaei F. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients: A systematic review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2018;132:3-22. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.07.004.
92. Bayat M., Viridi A., Rezaei F., Chien S. Comparison of the in vitro effects of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy on bony cells and stem cells. *Prog Biophys Mol Biol.* 2018;133:36-48. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.11.001.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Емельянов Владимир Юрьевич — врач-методист, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России; доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия [vemelianov@mail.ru](mailto:vemelianov@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1720-1741>

Преображенская Елена Васильевна — начальник научно-образовательного отдела, врач-методист, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары, Россия [alenska\\_22@bk.ru](mailto:alenska_22@bk.ru);  
<https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>

## AUTHORS' INFORMATION:

Vladimir Yu. Emelianov — Doctor, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russia; Assistant Professor, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia [vemelianov@mail.ru](mailto:vemelianov@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1720-1741>

Elena V. Preobrazhenskaia — Head of Research Department, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russia [alenska\\_22@bk.ru](mailto:alenska_22@bk.ru);  
<https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>

*Николаев Николай Станиславович* — д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия  
nikolaevns@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

*Nikolai S. Nikolaev* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Head of Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia  
nikolaevns@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

### *Заявленный вклад авторов*

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.